



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201442711 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：103125733

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 10 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/4709(2006.01)*

C07D215/227(2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/18 歐洲專利局

EP 09382020.7

(71)申請人：艾美羅有限公司 (西班牙) ALMIRALL, S. A. (ES)

西班牙

(72)發明人：拉夫 托爾斯廷 RUF, THORSTEN (DE)；馬薩納蒙特霍 艾瑞克 MASSANA MONTEJO, ERIC (ES)

(74)代理人：潘海濤；袁鐵生

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：3 項 圖式數：1 共 36 頁

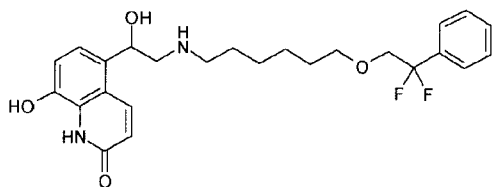
(54)名稱

新穎方法

NOVEL METHODS

(57)摘要

本發明提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，所述化合物為式(I)之羥基喹啉酮衍生物，



I

且呈外消旋體、立體異構體或立體異構體混合物之形式，其用於使人類患者之肺功能正常化。

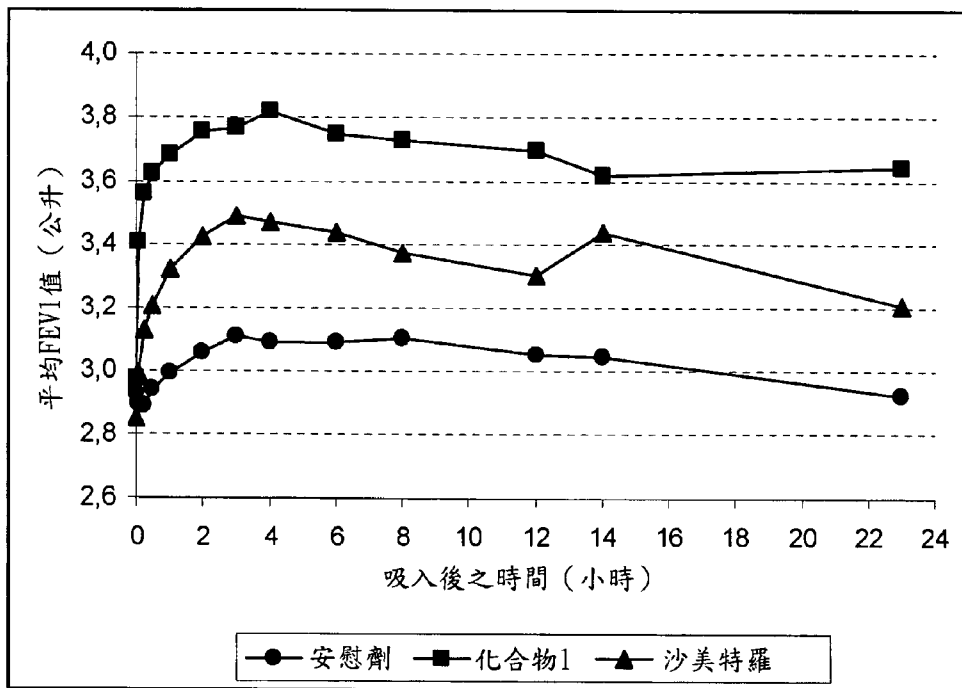


圖1



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201442711 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：103125733

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 10 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/4709(2006.01)*

C07D215/227(2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/18 歐洲專利局

EP 09382020.7

(71)申請人：艾美羅有限公司 (西班牙) ALMIRALL, S. A. (ES)

西班牙

(72)發明人：拉夫 托爾斯廷 RUF, THORSTEN (DE)；馬薩納蒙特霍 艾瑞克 MASSANA MONTEJO, ERIC (ES)

(74)代理人：潘海濤；袁鐵生

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：3 項 圖式數：1 共 36 頁

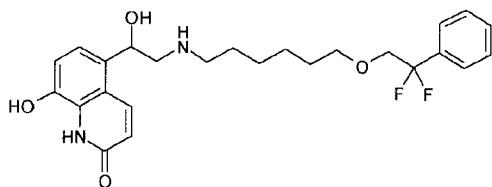
(54)名稱

新穎方法

NOVEL METHODS

(57)摘要

本發明提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，所述化合物為式(I)之羥基喹啉酮衍生物，



I

且呈外消旋體、立體異構體或立體異構體混合物之形式，其用於使人類患者之肺功能正常化。

發明摘要

※ 申請案號: 103175733

※ 申請日: 99.2.10

※ IPC 分類: A61K 31/4709 (2006.01)

C01D 215/22 (2006.01)

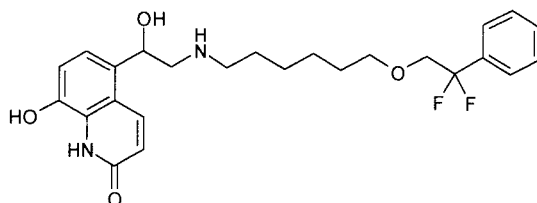
A61P 11/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

新穎方法 / NOVEL METHODS

【中文】

本發明提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，所述化合物為式 (I) 之羥基喹啉酮衍生物，

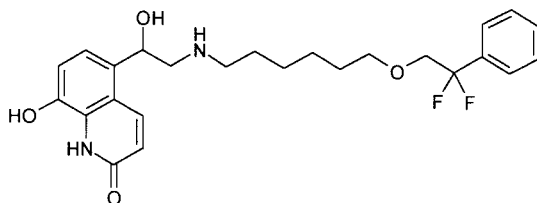


I

且呈外消旋體、立體異構體或立體異構體混合物之形式，其用於使人類患者之肺功能正常化。

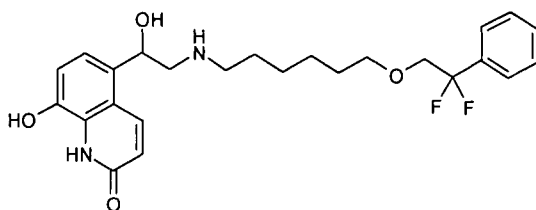
【英文】

A compound which is a hydroxyquinolinone derivative of formula (I),



I

in the form of a racemate, a stereoisomer or a mixture of stereoisomers, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use in normalising the lung function of a human patient.

【代表圖】**【本案指定代表圖】**：圖 1**【本代表圖之符號簡單說明】**：無**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

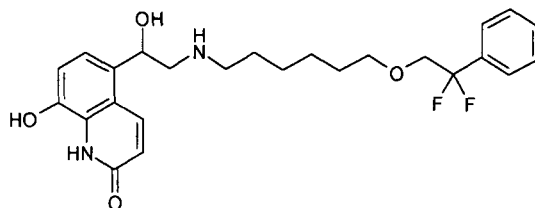
新穎方法 / NOVEL METHODS

【技術領域】

【0001】 本發明是關於使患者之肺功能正常化的方法。

【先前技術】

【0002】 5-(2-{{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮是一種有效、長效以及選擇性 $\beta 2$ 腎上腺素激導性受體促效劑。其描述於 WO 2006/122788 中。其為以下式 (I) 之羥基喹啉酮衍生物



(I)。

【0003】 此化合物之鹽形式描述於 WO 2008/095720 中。

【0004】 目前可用之長效 $\beta 2$ 腎上腺素激導性受體促效劑包含沙美特羅 (salmeterol) (2-(羥甲基)-4-{{1-羥基-2-[6-(4-苯基丁氧基)己基胺基]乙基}苯酚)以及福莫特羅 (formoterol) (N-[2-羥基-5-[1-羥基-2-[1-(4-甲氧基苯基)丙-2-基胺基]乙基]苯基]甲醯胺)。

【0005】 存在多種可量測患者之肺功能的方法。此等方法包含量測患者之峰流量、身體體積描記術以及肺活量測量法。肺活量測量法包括量測患者可吸入或呼出之空氣的量及/或速度。基礎肺活量測量法測試一般包括患者盡其所能深吸一口氣且接著向裝備有感應器之吹嘴中呼氣，該等感應器可量測排出空氣之體積及/或速度。可以此方式測定之肺功能的適用度量是患者之 FEV1 值。1 秒用力呼氣量 (Forced

Expiratory Volume in 1 second ; FEV1) 是患者在 1 秒內可呼出之最大空氣量。具有特定體重以及身高之正常健康人所預期的參考 FEV1 值是以下文章中所公開之值：Quanjer 等人 the European Respiratory Journal: 第 6 卷, 增刊 16, 第 5-40 頁, 1993 年 3 月且名稱爲 “Lung Volumes and Forced Ventilatory Flows - Report Working Party - Standardization of Lung Function Test - European Community for Steel and Coal - Official Statement of the European Respiratory Society” 。

【0006】 肺功能降低可能由多種不同病因介導。其通常與諸如哮喘或慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease ; COPD) 之呼吸道病症相關，但其亦可能由神經或肌肉性病症 (諸如肌肉營養不良) 產生，或甚至在如胃-食管逆流 (gastro-oesophageal reflux) 之情況下產生。

【0007】 罹患肺功能降低之患者通常經歷呼吸不適以及困難 (呼吸困難)，此對患者耐受運動或進行其正常日常活動之能力具有極大影響，尤其是若由慢性疾病引起時。從長遠觀點來看，耐受運動之能力降低會導致肥胖以及心血管病症。其對於夜間維持足夠肺功能亦很重要。夜間低 FEV1 值會引起夜間呼吸困難以及睡眠障礙之事件。急性肺功能降低在一些患者中可能是危及生命之情況且甚至因窒息而導致死亡。

【0008】 因此，需要治療患者以使其肺功能正常化，尤其增加其 FEV1 值，使其接近正常健康患者所預期之值。以此方式使患者之肺功能正常化可改善其白天與夜間之生活品質，緩解呼吸不適以及困難，且增加對運動之耐受性。亦需要在嚴重急性呼吸困難以及窒息之情況下迅速使肺功能正常化。

【0009】 已發現 5-(2-([6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基)-1-羥

乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮在增加經歷肺功能降低之患者的肺功能以及尤其 FEV1 方面具有驚人地高功效。5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基}胺基}-1-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮可使患者之肺功能以及 FEV1 正常化至實質上正常健康人所預期之值。5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基}胺基}-1-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮改善 FEV1 之功效比使用其他已知長效 β 促效劑 (long acting beta agonist; LABA) (諸如沙美特羅) 所觀察到之功效大得多。

【發明內容】

【0010】 因此，在第一實施例中，本發明提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，所述化合物為 5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基}胺基}-1-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮且呈外消旋體、立體異構體或立體異構體混合物之形式，其用於藉由吸入使人類患者之肺功能正常化。

【0011】 根據本發明之尤其較佳實施例，本發明之化合物尤其適用於治療具有頑固性呼吸道症狀之患者；適用於對用支氣管擴張劑(諸如長效 β -腎上腺素激導性促效劑)治療反應不足之患者的維持療法；或適用於治療具有嚴重肺功能降低之患者。

【0012】 本發明之另一較佳實施例是 5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基}胺基}-1-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮亦可短期地用作急救藥物 (rescue medication)，例如在呼吸緊急情況下。

【圖式簡單說明】

【0013】 圖 1 展示單次劑量 (25 微克) 之 5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基}胺基}-1-(R)-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮 (圖中稱為“化合物 1”) 隨時間 (小時) 之平均 FEV1 值 (公升)。其亦展示兩次投與 (時間點 0 以及 12 小時) 50 微克沙美特羅以及單次投與安慰劑

後之平均 FEV1 值。

【實施方式】

【0014】 術語“治療有效量 (therapeutically effective amount)”是指當向需要治療之患者投與時足以實現治療之量。

【0015】 如本文中所使用，“超大劑量 (supramaximal dose)”為等於或大於產生特定化合物之最大作用的劑量之劑量。

【0016】 術語“適當劑量 (appropriate dose)”是指認為治療特定患者所必需之劑量。其可為含有“治療有效量”或“超大劑量”之劑量，此視疾病、患者、肺功能之初始水準、治療持續時間或投藥頻率而定。

【0017】 5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基}胺基}-1-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮之功效如此高以致其宜用於具有肺功能降低之各種患者而與病因無關。此包含具有頑固性（亦即難以治療）呼吸道症狀（諸如持續性呼吸困難、咳嗽或喘氣）之患者，或如下文所定義之具有尤其嚴重肺功能降低的患者。

【0018】 本發明之化合物尤其適用於持續治療具有慢性肺功能障礙之患者（亦稱為維持治療），因為其具有長作用持續時間且可藉由每日僅吸入一次來投與。此外，由於本發明之化合物的功效與目前可用於增加肺功能之藥物（諸如 β -腎上腺素激導性促效劑、抗膽鹼劑 (anticholinergic agent) 或其他支氣管擴張劑) 相比高得多，故其可用於治療對所述藥物之反應不足的患者。以下實例展示本發明之化合物對 FEV1 產生之作用比沙美特羅大得多。

【0019】 認為當患者持續具有症狀時或當患者之 FEV1 值低於下文所述之“正常化 (normalised)”值時，儘管用適當劑量之支氣管擴張劑進行治療，患者亦對用該藥物治療或用於改善肺功能之其他藥物

的反應不足。

【0020】 通常，如本文中所使用，對用支氣管擴張劑治療反應不足的患者是在每日兩次用 50 微克沙美特羅治療後 FEV1 值低於以下所示之正常化值的患者。當在單次吸入 400 微克沙丁胺醇（salbutamol）後患者之 FEV1 值未增加 200 毫升或更多時，亦認為所述患者對支氣管擴張劑且更特定言之對 β -腎上腺素激導性促效劑之反應不足。

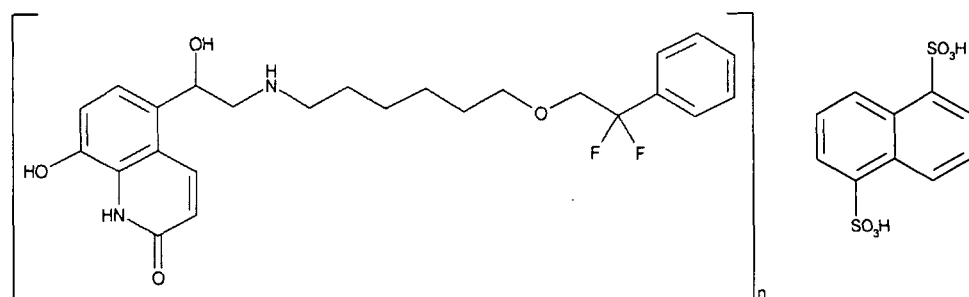
【0021】 此外，由於其高功效以及快速起效（顯然比沙美特羅之一快），故 5-(2-{{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}}-1-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮在可能會因窒息致死之呼吸緊急情況（例如嚴重哮喘發作、運動誘發性支氣管收縮或過敏性反應）中具有作為急救藥物的潛在救生益處。在此等情況下，與其他常用作急救藥物之 β -腎上腺素激導性促效劑（如沙丁胺醇）相比，使用本發明之化合物尤其有利。本發明之化合物的大而快的作用持續長得多的時間，此有助於減少急性肺功能降低及其他緊急情況之復發。

【0022】 術語“醫藥學上可接受之鹽”是指由投與患者（諸如哺乳動物）可接受之鹼或酸製備的鹽。所述鹽可衍生自醫藥學上可接受之無機鹼或有機鹼以及醫藥學上可接受之無機酸或有機酸。

【0023】 衍生自醫藥學上可接受之酸的鹽包含乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、杏仁酸、甲磺酸、黏酸、萘-1,5-二磺酸（萘二磺酸鹽）、硝酸、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸、xinafoic（1-羥基-2-萘甲酸）鹽以及其類似鹽。尤其較佳為衍生自反丁烯二酸、氫溴酸、鹽酸、乙酸、硫酸、甲磺酸、萘-1,5-二磺酸、xinafoic 以及酒石酸之鹽。最佳為衍生自甲磺酸以及萘-1,5-二磺酸之鹽。

【0024】 衍生自萘-1,5-二磺酸之鹽通常是單萘二磺酸鹽 (mononapadisylate) 或半萘二磺酸鹽 (heminapadisylate) 以及其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0025】 通常，本發明之化合物的萘-1,5-二磺酸鹽具有式 (II)：



(II)

其中 n 具有 1 或 2 之值。

【0026】 衍生自甲磺酸之鹽亦稱為甲磺酸鹽。

【0027】 衍生自醫藥學上可接受之無機鹼的鹽包括鋁、鉍、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳、亞錳、鉀、鈉、鋅鹽以及其類似物鹽。尤其較佳為鉍、鈣、鎂、鉀以及鈉鹽。

【0028】 衍生自醫藥學上可接受之有機鹼的鹽包含一級、二級以及三級胺之鹽，所述胺包含經取代之胺、環胺、天然存在之胺以及其類似物，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海卓胺 (hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、多元胺樹脂、普魯卡因 (procaine)、嘌呤、可可豆鹼 (theobromine)、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺 (tromethamine) 以及其類似物。

【0029】 術語“溶劑合物”是指由一或多個溶質分子（亦即本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽）與一或多個溶劑分子所形成之複合物或聚集體。所述溶劑合物通常是具有實質上固定之溶質溶劑莫

耳比的結晶固體。代表性溶劑包含例如水、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸以及其類似物。當溶劑是水時，所形成之溶劑合物是水合物。

【0030】 本發明之化合物含有對掌性中心。因此，其可以外消旋混合物、對映異構體或富集一或多種立體異構體之混合物的形式使用。如所述及主張之本發明的範疇涵蓋本發明之化合物的外消旋形式以及個別對映異構體與立體異構體富集混合物。

【0031】 最佳對映異構體是 5-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-(R)-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮。

【0032】 應瞭解，術語“或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物”意欲包含鹽以及溶劑合物之所有排列，諸如本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物。

【0033】 如本文中所使用，提及“使人類患者之肺功能正常化”詳言之意謂增加 FEV1 低於如下文所定義之預計正常值之患者的 FEV1，實質上增加至所述患者之預計正常 FEV1。

【0034】 患者之預計正常 FEV1 可基於患者之年齡、身高以及性別而確定。因此，年長患者之 FEV1 值通常比具有相同身高以及性別之年輕患者低。較高患者之 FEV1 值通常比具有相同年齡以及性別之較矮患者高。女性患者之 FEV1 值通常比具有相同年齡以及身高之男性患者低。

【0035】 確定患者之預計正常 FEV1 是胸科醫師之完全常規工作。通常，藉由演算法或藉由查閱預計正常 FEV1 值之標準表，使用患者之身高、年齡以及性別來確定患者之正常 FEV1。所述表格廣泛可用且是上述 Quanjer 等人, 1993 之研究的基礎。根據此研究，可藉助於以下方程式來計算正常人類之預計 FEV1：

- 男性： $4.3 H - 0.029 A - 2.49$

- 女性： $3.95 H - 0.025 A - 2.6$

其中 H = 身高（公尺）且 A = 年齡（歲）。

【0036】 通常，如本文中所使用，參考此等方程式來確定患者之預計正常 FEV1。

【0037】 通常藉由肺活量測量法以實驗方式測定患者之 FEV1。藉由肺活量測量法來測定 FEV1 是胸科醫學技術中熟知之標準技術。在評估投與藥劑後之肺功能時，一般在投藥後以有規律的時間間隔來測定患者之 FEV1。當確定藥劑之功效時，可進行之尤其適用的量測是基線 FEV1、峰值 FEV1 以及谷值 FEV1。

【0038】 如本文中所使用，基線 FEV1 是投與藥劑之前患者之 FEV1。

【0039】 如本文中所使用，峰值 FEV1 是在投與藥劑後最初 3、4、5 小時期間患者之最大 FEV1。舉例而言，為測定投與藥劑後最初 3 小時內之最大 FEV1，在最初 3 小時內定時量測患者之 FEV1，例如每 30 分鐘量測一次。

【0040】 如本文中所使用，谷值 FEV1 是在投與藥劑（例如本發明之化合物）後 22 與 24 小時之間所量測的患者之 FEV1。23 小時是量測適合於每日投與一次之化合物之谷值 FEV1 的適當時間點，但在此情況下同樣可接受之替代性時間點是投藥後 22 或 24 小時。投藥後 23 以及 24 小時所量測到之 FEV1 值的平均值亦是谷值 FEV1 之常見參考值。

【0041】 藉由本發明之化合物使肺功能正常化的患者通常具有小於所述患者之預計正常 FEV1 的 90% 之基線 FEV1（亦即在投與化合物之前）。在特定實施例中，基線 FEV1 小於所述患者之預計正常 FEV1 的 85% 或 80% 或 75%。在其他實施例中，基線 FEV1 小於所述患者之預計正常 FEV1 的 70% 或 65% 或 60%。

【0042】 在下文所述之臨床試驗的情況下，根據 Bateman 等人, Eur. Resp. J., 31(1):143.178, 2008 中由全球哮喘防治創議(Global Initiative for Asthma, GINA)公開之準則，對應於患有輕度至中度持續性哮喘之患者之患者之基線 FEV1 是預計值之 61%至 85%。

【0043】 鑒於使用輕度/中度患者在此試驗中所觀察到之化合物的極高功效，顯然特別受益於本發明之一組患者是患有尤其嚴重肺功能降低之患者。按照關於 FEV1 值之 GINA 準則（可應用於任何病因之肺功能降低），此將為基線 FEV1 等於或低於所述患者之預計正常 FEV1 的 60%之患者的情況。

【0044】 從臨床觀點來看，若（視疾病之嚴重程度、基線 FEV1 值以及治療持續時間而定）一群人類患者之平均 FEV1 增加至比所述組患者之平均預計正常 FEV1 低不小於某一百分比的值，則所述患者之肺功能通常得到“正常化”。當所述組患者之平均 FEV1 值相對於患者之平均基線 FEV1 或相對於投與患者安慰劑時所獲得之平均 FEV1 值增加某一量（以毫升計或以百分比計）時，亦達成肺功能以及 FEV1 之正常化。因此，以下段落中對於個別患者所述之特定 FEV1 值應自此臨床觀點來解釋。

【0045】 因此，若（視疾病之嚴重程度、基線 FEV1 值以及治療持續時間而定）人類患者之平均峰值 FEV1 增加至比所述患者之預計正常 FEV1 低不小於 30%的值，較佳增加至比所述患者之預計正常 FEV1 低不小於 25%或 20%或 15%的值，更佳增加至比所述患者之平均預計正常 FEV1 低不小於 10%或 5%的值，則所述患者之肺功能以及 FEV1 通常得到“正常化”。

【0046】 在每日投藥一次之情形下，本發明之化合物通常將在早晨投與。因此，正常化之峰值 FEV1 將在數小時內（亦即在 2 至 5 小時

內)，在一天中患者需要具有適於進行其正常日常活動之最大肺功能之時達到。

【0047】 此外，若（視疾病之嚴重程度以及基線 FEV1 值而定）人類患者之谷值 FEV1 增加至比所述患者之預計正常 FEV1 低不小於 40% 的值，較佳增加至比所述患者之預計正常 FEV1 低不小於 35% 或 30% 或 25% 的值，更佳增加至比所述患者之預計正常 FEV1 低不小於 15% 或 10% 的值，則所述患者之肺功能以及 FEV1 通常得到“正常化”。

【0048】 在每日投藥一次之情形下，此等正常化之谷值 FEV1 將足以使患者具有平靜的睡眠而無夜間呼吸困難之事件並且無需任何其他支氣管擴張劑投藥。

【0049】 如上文所述，本發明之化合物藉由使患者之峰值以及谷值 FEV1 增加至投與本發明之化合物之前的患者之基線 FEV1 以上而使肺功能正常化。本發明之化合物亦藉由使患者之峰值以及谷值 FEV1 增加至投與患者安慰劑時所獲得之峰值以及谷值 FEV1 以上而使肺功能正常化。

【0050】 通常，本發明之化合物（以單次劑量形式或以持續每日吸入一次或兩次形式的適當劑量投與）使患者之峰值 FEV1（視疾病之嚴重程度、基線 FEV1 值以及治療持續時間而定）相對於患者之基線 FEV1 增加超過 400 毫升。較佳地，投與本發明之化合物使峰值 FEV1 相對於基線 FEV1 增加超過 450、500 或 550 毫升。更佳地，增加超過 600、650 或 700 毫升。最佳地，本發明之化合物使峰值 FEV1 相對於基線 FEV1 增加超過 750 或 800 毫升，尤其在以單次超大劑量形式給與時。

【0051】 通常，本發明之化合物（以單次劑量形式或以持續每日吸入一次或兩次形式的適當劑量投與）使患者之峰值 FEV1（視疾病之嚴重程度、基線 FEV1 值以及治療持續時間而定）相對於所述患者之基

線 FEV1 增加超過 9%。較佳地，投與本發明之化合物使峰值 FEV1 相對於基線 FEV1 增加超過 12%、15%或 18%。更佳地，增加超過 21%或 24%。最佳地，本發明之化合物使峰值 FEV1 相對於基線 FEV1 增加超過 27%，尤其在以單次超大劑量形式給與時。

【0052】 通常，本發明之化合物（以單次劑量形式或以持續每日吸入一次或兩次形式的適當劑量投與）使患者之谷值 FEV1（視疾病之嚴重程度、基線 FEV1 值以及治療持續時間而定）相對於所述患者之基線 FEV1 增加超過 150 毫升。較佳地，投與本發明之化合物使谷值 FEV1 相對於基線 FEV1 增加超過 200、250 或 300 毫升。更佳地，增加超過 350、400 或 450 毫升。最佳地，本發明之化合物使谷值 FEV1 相對於基線 FEV1 增加超過 500、550 或 600 毫升，尤其在以單次超大劑量給與時。

【0053】 通常，本發明之化合物（以單次劑量形式或以持續每日吸入一次或兩次形式的適當劑量投與）使患者之谷值 FEV1（視疾病之嚴重程度、基線 FEV1 值以及治療持續時間而定）相對於所述患者之基線 FEV1 增加超過 5%。較佳地，投與本發明之化合物使谷值 FEV1 相對於基線 FEV1 增加超過 7%、9%或 11%。更佳地，增加超過 13%、15%或 17%。最佳地，本發明之化合物使谷值 FEV1 相對於基線 FEV1 增加超過 19%、21%或 23%，尤其在以單次超大劑量給與時。

【0054】 通常，本發明之化合物（以單次劑量形式或以持續每日吸入一次或兩次形式的適當劑量投與）使患者之峰值 FEV1（視疾病之嚴重程度、基線 FEV1 值以及治療持續時間而定）相對於投與所述患者安慰劑時所量測到之峰值 FEV1 增加超過 250 毫升。較佳地，投與本發明之化合物使峰值 FEV1 相對於安慰劑之峰值 FEV1 增加超過 300、350 或 400 毫升。更佳地，增加超過 450 或 500 毫升。最佳地，本發明之

化合物使峰值 FEV1 相對於安慰劑之峰值 FEV1 增加超過 550 或 600 毫升，尤其在以單次超大劑量給與時。

【0055】 通常，本發明之化合物（以單次劑量形式或以持續每日吸入一次或兩次形式的適當劑量投與）使患者之峰值 FEV1（視疾病之嚴重程度、基線 FEV1 值以及治療持續時間而定）相對於投與所述患者安慰劑時所量測到之峰值 FEV1 增加超過 7%。較佳地，投與本發明之化合物使峰值 FEV1 相對於安慰劑之峰值 FEV1 增加超過 9%、11% 或 13%。更佳地，增加超過 15% 或 17%。最佳地，本發明之化合物使峰值 FEV1 相對於安慰劑之峰值 FEV1 增加超過 19%，尤其在以單次超大劑量給與時。

【0056】 通常，本發明之化合物（以單次劑量形式或以持續每日吸入一次或兩次形式的適當劑量投與）使患者之谷值 FEV1（視疾病之嚴重程度、基線 FEV1 值以及治療持續時間而定）相對於投與所述患者安慰劑時所量測到之谷值 FEV1 增加超過 100 毫升。較佳地，投與本發明之化合物使谷值 FEV1 相對於安慰劑之谷值 FEV1 增加超過 150、200、250、300 或 350 毫升。更佳地，增加超過 400、450、500 或 550 毫升。最佳地，本發明之化合物使谷值 FEV1 相對於安慰劑之谷值 FEV1 增加超過 580、620 或 660 毫升，尤其在以單次超大劑量給與時。

【0057】 通常，本發明之化合物（以單次劑量形式或以持續每日吸入一次或兩次形式的適當劑量投與）使患者之谷值 FEV1（視疾病之嚴重程度、基線 FEV1 值以及治療持續時間而定）相對於投與所述患者安慰劑時所量測到之谷值 FEV1 增加超過 3%。較佳地，投與本發明之化合物使谷值 FEV1 相對於安慰劑之谷值 FEV1 增加超過 5%、7% 或 9%。更佳地，增加超過 11%、13% 或 15%。最佳地，本發明之化合物使谷值 FEV1 相對於安慰劑之谷值 FEV1 增加超過 17%、19% 或 21%，

尤其在以單次超大劑量給與時。

【0058】 通常，本發明之化合物藉由吸入來投與。本發明之化合物較佳藉由自吸入器或噴霧器吸入來投與。

【0059】 通常，本發明之化合物呈包括任何適合之賦形劑或醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物形式以及呈適合於吸入之乾粉或溶液形式。

【0060】 通常，本發明之化合物在每次吸入時所投與之量等於用乾粉吸入器所投與之 25 微克或更少的計量標稱劑量。術語“計量標稱劑量”是指傳遞裝置之計量室中所含之藥物的數量且通常表示為每次吸入之數量。致動後，藥物離開所述裝置且以所謂“噴射劑量”使患者可用，由於裝置之力學性質，故所述噴射劑量通常小於計量標稱劑量。

【0061】 通常，本發明之化合物是以單次劑量治療形式或以每日一或多次劑量之持續治療形式投與，較佳為每日 1 至 4 次劑量，更佳為每日 1 至 2 次劑量，甚至更佳為每日 1 次劑量。

【0062】 通常，式 (I) 之羥基喹啉酮衍生物是選自 (R,S) 5-(2-{{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥乙基})-8-羥基喹啉-2(1H)-酮以及 5-(2-{{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1(R)-羥乙基})-8-羥基喹啉-2(1H)-酮。

【0063】 式 (I) 之羥基喹啉酮衍生物較佳以 R-對映異構體形式存在。

【0064】 或者，式 (I) 之羥基喹啉酮衍生物以 S-對映異構體形式存在。

【0065】 通常，本發明之化合物是如本文所定義之式 (I) 之羥基喹啉酮衍生物的醫藥學上可接受之鹽。較佳地，本發明之化合物是如

本文所定義之式 (I) 之羥基喹啉酮衍生物的甲磺酸鹽、單萘二磺酸鹽或半萘二磺酸鹽。

【0066】 較佳地，式 (I) 之羥基喹啉酮衍生物是選自以下之一：
5-(2-{{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1(R)-羥基-乙基}-8-羥基喹啉-2(1H)-酮半萘二磺酸鹽或其醫藥學上可接受之溶劑合物，以及
5-(2-{{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1(R)-羥基-乙基}-8-羥基喹啉-2(1H)-酮甲磺酸鹽或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0067】 通常，所述化合物與治療有效量之另一治療劑共投與。

【0068】 所述另一治療劑通常是皮質類固醇 (corticosteroid)、抗膽鹼劑及/或 PDE4 抑制劑。

【0069】 適合之 PDE4 抑制劑的實例為馬來酸氫苯芬群 (benafentrine dimaleate)、依他唑酯 (etazolate)、登布茶鹼 (denbufylline)、咯利普蘭 (rolipram)、西潘茶鹼 (cipamfylline)、紫達維林 (zardaverine)、阿羅茶鹼 (arofylline)、非明司特 (filaminast)、泰魯司特 (tipelukast)、托非司特 (tofamilast)、吡拉米司特 (piclamilast)、托拉芬群 (tolafentrine)、美索普蘭 (mesopram)、鹽酸屈他維林 (drotaverine hydrochloride)、利瑞司特 (lirimilast)、羅氟司特 (roflumilast)、西洛司特 (cilomilast)、奧格司特 (oglemilast)、阿普司特 (apremilast)、替托司特 (tetomilast)、非明司特、(R)-(+)-4-[2-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯乙基]吡啶 (CDP-840)、N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[1-(4-氟苯甲基)-5-羥基-1H-吡啶-3-基]-2-側氧基乙醯胺 (GSK-842470)、9-(2-氟苯甲基)-N6-甲基-2-(三氟甲基)腺嘌呤 (NCS-613)、N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-8-甲氧基喹啉-5-甲醯胺 (D-4418)、3-[3-(環戊基氧基)-4-甲氧基苯甲基]-6-(乙基胺基)-8-異丙基-3H-嘌呤鹽酸鹽 (V-11294A)、6-[3-(N,N-二甲基胺甲醯基)苯基磺醯

基]-4-(3-甲氧基苯基胺基)-8-甲基喹啉-3-甲醯胺鹽酸鹽(GSK-256066)、4-[6,7-二乙氧基-2,3-雙(羥甲基)萘-1-基]-1-(2-甲氧基乙基)吡啶-2(1H)-酮(T-440)、(-)-反-2-[3'-[3-(N-環丙基胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-吡啶-1-基]-3-氟聯苯-4-基]環丙烷甲酸(MK-0873)、CDC-801、UK-500001、BLX-914、2-甲氧羰基-4-氰基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己-1-酮、順[4-氰基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己-1-醇、CDC-801、5(S)-[3-(環戊基氧基)-4-甲氧基苯基]-3(S)-(3-甲基苯基)吡啶-2-酮(IPL-455903)、ONO-6126(Eur Respir J 2003, 22(增刊 45): 摘要 2557)以及PCT專利申請案第WO03/097613號、第WO2004/058729號、第WO 2005/049581號、第WO 2005/123693號以及第WO 2005/123692號中所主張之鹽。

【0070】適合之皮質類固醇以及糖皮質激素(glucocorticoid)的實例為潑尼龍(prednisolone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、地塞米松磷酸鈉(dexamethasone cipeclate)、萘非可特(naflocort)、地夫可特(deflazacort)、乙酸鹵潑尼松(halopredone acetate)、布地奈德(budesonide)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、氫皮質酮(hydrocortisone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、氟輕松(flucinolone acetonide)、醋酸氟輕松(flucinonide)、特戊酸氯可托龍(clocortolone pivalate)、醋丙甲潑尼龍(methylprednisolone aceponate)、棕櫚酸地塞米松(dexamethasone palmitoate)、替潑尼旦(tipredane)、醋丙氫皮質酮(hydrocortisone aceponate)、潑尼卡酯(prednicarbate)、二丙酸阿氯米松(alclometasone dipropionate)、鹵米松(halometasone)、磺庚甲潑尼龍(methylprednisolone suleptanate)、糠酸莫美他松(mometasone furoate)、利美索龍(rimexolone)、法呢酸潑尼龍(prednisolone farnesylate)、

環索奈德 (ciclesonide)、丙酸布替可特 (butixocort propionate)、RPR-106541、丙酸地潑羅酮 (deprodone propionate)、丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)、糠酸氟替卡松 (fluticasone furoate)、丙酸鹵倍他索 (halobetasol propionate)、氯替潑諾 (loteprednol etabonate)、丁酸丙酸倍他米松 (betamethasone butyrate propionate)、氟尼縮松 (flunisolide)、潑尼松 (prednisone)、地塞米松磷酸鈉 (dexamethasone sodium phosphate)、曲安西龍 (triamcinolone)、17-戊酸倍他米松 (betamethasone 17-valerate)、倍他米松 (betamethasone)、二丙酸倍他米松 (betamethasone dipropionate)、21-氯-11 β -羥基-17 α -[2-(甲基硫基)乙醯氧基]-4-孕甾烯-3,20-二酮、消異丁醯基環索奈德 (Desisobutyrylciclesonide)、乙酸氫皮質酮 (hydrocortisone acetate)、氫皮質酮丁二酸鈉 (hydrocortisone sodium succinate)、NS-126、潑尼龍磷酸鈉 (prednisolone sodium phosphate) 以及丙酸丁酸氫皮質酮 (hydrocortisone probutate)、潑尼龍間磺酸基苯甲酸鈉 (Prednisolone sodium metasulfobenzoate) 以及丙酸氯倍他索 (clobetasol propionate)。

【0071】 適合之 M3 拮抗劑 (抗膽鹼劑) 的實例為噻托鉍 (tiotropium) 鹽、氧托鉍 (oxitropium) 鹽、氟托鉍 (flutropium) 鹽、異丙托鉍 (ipratropium) 鹽、格隆鉍 (glycopyrronium) 鹽、曲司鉍 (trospium) 鹽、紮非那新 (zamifenacin)、瑞伐托酯 (revatropate)、艾帕托酯 (espatropate)、NPC-14695、BEA-2108、3-[2-羥基-2,2-雙(2-噻吩基)乙醯氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎗雙環[2.2.2]辛烷鹽 (尤其阿地鉍 (aclidinium) 鹽, 更佳為阿地溴鉍)、1-(2-苯乙基)-3-(9H- -9-基羰氧基)-1-氮鎗雙環[2.2.2]辛烷鹽、2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-甲酸內-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基酯鹽 (DAU-5884)、3-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-1-環丁基-1-羥基-1-苯基丙-2-酮 (NPC-14695)、N-[1-(6-胺基吡啶

-2-基甲基)哌啶-4-基]-2(R)-[3,3-二氟-1(R)-環戊基]-2-羥基-2-苯基乙醯胺 (J-104135)、2(R)-環戊基-2-羥基-N-[1-[4(S)-甲基己基]哌啶-4-基]-2-苯基乙醯胺 (J-106366)、2(R)-環戊基-2-羥基-N-[1-(4-甲基-3-戊烯基)-4-哌啶基]-2-苯基乙醯胺 (J-104129)、1-[4-(2-胺基乙基)哌啶-1-基]-2(R)-[3,3-二氟環戊-1(R)-基]-2-羥基-2-苯基乙-1-酮 (Banyu-280634)、N-[N-[2-[N-[1-(環己基甲基)哌啶-3(R)-基甲基]胺甲醯基]乙基]胺甲醯基甲基]-3,3,3-三苯基丙醯胺 (Banyu CPTP)、2(R)-環戊基-2-羥基-2-苯基乙酸 4-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-2-丁炔酯 (Ranbaxy 364057)、碘化 3(R)-[4,4-雙(4-氟苯基)-2-側氧基咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-[2-側氧基-2-(3-噻吩基)乙基]吡咯啉鎂、三氟乙酸 N-[1-(3-羥基苯甲基)-1-甲基哌啶鎂-3(S)-基]-N-[N-[4-(異丙氧基羰基)苯基]胺甲醯基]-L-酪胺醯胺、UCB-101333、默克公司 (Merck) 之 OrM3、7-內-(2-羥基-2,2-二苯基乙醯氧基)-9,9-二甲基-3-氧雜-9-氮鎂三環[3.3.1.0(2,4)]壬烷鹽、碘化 3(R)-[4,4-雙(4-氟苯基)-2-側氧基咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-(2-苯乙基)吡咯啉鎂、來自 Novartis 之溴化反-4-[2-[羥基-2,2-(二噻吩-2-基)乙醯氧基]-1-甲基-1-(2-苯氧基乙基)哌啶鎂 (412682)、7-(2,2-二苯基丙醯氧基)-7,9,9-三甲基-3-氧雜-9-氮鎂三環[3.3.1.0*2,4*]壬烷鹽、7-羥基-7,9,9-三甲基-3-氧雜-9-氮鎂三環[3.3.1.0*2,4*]壬烷 9-甲基-9H-茚-9-甲酸酯鹽，其全部均視情況呈其外消旋體、其對映異構體、其非對映異構體以及其混合物之形式，且視情況呈其藥理相容性酸加成鹽之形式。在所述鹽中，氯化物、溴化物、碘化物以及甲磺酸鹽為較佳。

【0072】 尤其較佳之其他治療劑是由以下所構成的族群中選出：糠酸莫美他松、環索奈德、布地奈德、丙酸氟替卡松、糠酸氟替卡松、噻托鎂鹽、格隆鎂鹽、3-[2-羥基-2,2-雙(2-噻吩基)乙醯氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎂雙環[2.2.2]辛烷鹽 (尤其阿地鎂鹽，較佳為阿地溴

鉍)、1-(2-苯乙基)-3-(9H- -9-基羰氧基)-1-氮鎗雙環[2.2.2]辛烷鹽、咯利普蘭、羅氟司特、西洛司特以及 PCT 專利申請案第 WO03/097613 號、第 WO2004/058729 號、第 WO 2005/049581 號、第 WO 2005/123693 號以及第 WO 2005/123692 號中所主張之化合物。

【0073】 因此，本發明之一態樣提供如本文所定義之本發明之化合物以及皮質類固醇，其用於同時、同時分別或依序如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化。

【0074】 亦提供本發明之化合物，其用於如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化，其中本發明之化合物與皮質類固醇共投與。

【0075】 亦提供皮質類固醇，其用於藉由與本發明之化合物共投與而如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化。

【0076】 尤其較佳皮質類固醇為由糠酸莫美他松、環索奈德、布地奈德、糠酸氟替卡松以及丙酸氟替卡松所構成的族群選出之皮質類固醇。

【0077】 本發明之另一態樣提供如本文所定義之本發明之化合物以及抗膽鹼劑以及視情況存在之皮質類固醇，其用於同時、同時分別或依序如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化。

【0078】 亦提供如本文所定義之本發明之化合物，其用於如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化，其中本發明之化合物與抗膽鹼劑以及視情況存在之皮質類固醇共投與。

【0079】 亦提供抗膽鹼劑，其用於藉由與本發明之化合物以及視情況存在之皮質類固醇共投與而如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化。

【0080】 尤其較佳抗膽鹼劑為由噻托鉍鹽、格隆鉍鹽、3-[2-羥基

-2,2-雙(2-噻吩基)乙醯氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎗雙環[2.2.2]辛烷鹽以及 1-(2-苯乙基)-3-(9H- -9-基羰氧基)-1-氮鎗雙環[2.2.2]辛烷鹽所構成的族群選出之抗膽鹼劑。視情況存在之皮質類固醇較佳由糠酸莫美他松、環索奈德、布地奈德、糠酸氟替卡松以及丙酸氟替卡松所構成的族群中選出。

【0081】 本發明之又一態樣提供如本文所定義之本發明之化合物以及 PDE4 抑制劑以及視情況存在之皮質類固醇及/或抗膽鹼劑，其用於同時、同時分別或依序如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化。

【0082】 亦提供如本文所定義之本發明之化合物，其用於如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化，其中本發明之化合物與 PDE4 抑制劑以及視情況存在之皮質類固醇以及抗膽鹼劑共投與。

【0083】 亦提供 PDE4 抑制劑，其用於藉由與本發明之化合物以及視情況存在之皮質類固醇及/或抗膽鹼劑共投與而如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化。

【0084】 尤其較佳 PDE4 抑制劑為由咯利普蘭、羅氟司特、西洛司特以及 PCT 專利申請案第 WO03/097613 號、第 WO2004/058729 號、第 WO 2005/049581 號、第 WO 2005/123693 號以及第 WO 2005/123692 號中所主張之化合物所構成的族群中選出之 PDE4 抑制劑。視情況存在之皮質類固醇較佳由糠酸莫美他松、環索奈德、布地奈德、糠酸氟替卡松以及丙酸氟替卡松所構成的族群中選出。視情況存在之抗膽鹼劑較佳由噻托鉍鹽、格隆鉍鹽、3-[2-羥基-2,2-雙(2-噻吩基)乙醯氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎗雙環[2.2.2]辛烷鹽以及 1-(2-苯乙基)-3-(9H- -9-基羰氧基)-1-氮鎗雙環[2.2.2]辛烷鹽所構成的族群中選出。

【0085】 本發明之尤其較佳實施例提供如本文所定義之本發明

之化合物以及治療有效量之 3-[2-羥基-2,2-雙(2-噻吩基)乙醯氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎗雙環[2.2.2]辛烷鹽以及視情況存在之皮質類固醇及/或 PDE4 抑制劑，其用於同時、同時分別或依序如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化。

【0086】 亦提供如本文所定義之本發明之化合物，其用於如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化，其中本發明之化合物與治療有效量之 3-[2-羥基-2,2-雙(2-噻吩基)乙醯氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎗雙環[2.2.2]辛烷鹽以及視情況存在之皮質類固醇及/或 PDE4 抑制劑共投與。

【0087】 亦提供治療有效量之 3-[2-羥基-2,2-雙(2-噻吩基)乙醯氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎗雙環[2.2.2]辛烷鹽，其用於藉由與本發明之化合物以及視情況存在之皮質類固醇及/或 PDE4 抑制劑共投與而如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化。

【0088】 本發明之另一尤其較佳實施例提供如本文所定義之本發明之化合物以及治療有效量之糠酸莫美他松以及視情況存在之抗膽鹼劑及/或 PDE4 抑制劑，其用於同時、同時分別或依序如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化。

【0089】 亦提供如本文所定義之本發明之化合物，其用於如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化，其中本發明之化合物與治療有效量之糠酸莫美他松以及視情況存在之抗膽鹼劑及/或 PDE4 抑制劑共投與。

【0090】 亦提供治療有效量之糠酸莫美他松，其用於藉由與本發明之化合物以及視情況存在之抗膽鹼劑及/或 PDE4 抑制劑共投與而如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化。

【0091】 本發明之另一實施例提供如本文所定義之本發明之化

合物、皮質類固醇、抗膽鹼劑以及 PDE4 抑制劑，其用於同時、同時分別或依序如本文所定義使人類患者的肺功能以及尤其 FEV1 正常化。

【0092】 通常，所述患者罹患呼吸道疾病（諸如哮喘或 COPD）及/或降低肺功能之疾病。

【0093】 通常，包括本發明之化合物以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物適於藉由吸入來投與且可進一步包括治療有效量之一或多種如本文所定義之其他治療劑。然而，可能存在任何其他形式之局部、非經腸或經口施用。施用吸入劑型體現較佳施用形式，尤其在肺部疾病或病症之療法中。

【0094】 醫藥組合物可依藥劑學技術中熟知之任一方法來製備。所有方法均包含使活性成份與載劑結合之步驟。一般而言，醫藥組合物藉由使活性成份與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地結合且接著（必要時）使產物成型為所需形式而製備。

【0095】 用於乾粉形式之醫藥組合物的載劑通常選自澱粉或醫藥學上可接受之糖（諸如乳糖或葡萄糖）。乳糖為較佳。

【0096】 其他適合之載劑可見於 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 200 中。

【0097】 用於吸入之醫藥組合物利用吸入器（諸如乾粉吸入器、氣溶膠或噴霧器）來傳遞。所述吸入器通常組態成在致動後傳遞治療有效量之一或多種如本文所定義之其他治療劑。

【0098】 將本發明之化合物包裝於吸入器中可適合於單位劑量或多劑量傳遞。在多劑量傳遞之情況下，本發明之化合物可預先計量或在使用時計量。

【0099】 吸入器通常為單次劑量吸入器、多單位劑量吸入器或多

劑量裝置吸入器。

【00100】 用於藉由吸入局部傳遞至肺之乾粉組合物可例如呈例如明膠之膠囊以及藥筒（cartridge）或例如層壓鋁箔之發泡藥（blister）形式，以用於吸入器或吹入器中。

【00101】 乾粉吸入器分為三組：（a）單次劑量、（b）多單位劑量以及（c）多劑量裝置。

【00102】 對於第一類型（a）之吸入器，單次劑量已由製造商稱量至小容器中，其主要是硬明膠膠囊。膠囊必須自獨立盒子或容器取得且插入吸入器之接收區中。接著，膠囊必須用針或切刀（cutting blade）打開或穿孔以允許在吸入期間一部分吸入空氣流穿過膠囊以帶走粉末或藉助於離心力經由此等開孔自膠囊排出粉末。吸入後，空膠囊必須再次自吸入器移除。插入以及移除膠囊通常需要拆開吸入器，此操作對於一些患者可能是困難及麻煩的。

【00103】 與使用硬明膠膠囊來吸入粉末有關之其他缺點是（a）防止自周圍空氣吸收水分之能力弱、（b）關於在膠囊預先暴露於極端相對濕度（此會引起斷裂或凹痕（indenture））後打開或穿孔之問題以及（c）可能吸入膠囊片段。此外，對於多種膠囊吸入器，已報導不完全排出（例如 Nielsen 等人, 1997）。

【00104】 如 WO 92/03175 中所述，一些膠囊吸入器具有倉匣（magazine），可自所述倉匣將個別膠囊轉移至接收室，在所述接收室中進行穿孔以及排空。其他膠囊吸入器具有的旋轉倉匣帶有可與空氣導管成一直線以排出劑量之膠囊室（例如 WO91/02558 以及 GB 2242134）。其包括多單位劑量吸入器（b）以及發泡藥吸入器之類型，其在盤狀物或帶狀物上供應有限量之單位劑量。

【00105】 與膠囊吸入器相比，發泡藥吸入器提供對藥劑之較好防

潮保護。藉由在覆蓋物以及發泡箔上穿孔或藉由剝開覆蓋箔來獲得粉末。當使用發泡條狀物替代盤狀物時，可增加劑量數目，但患者更換空條狀物是不方便的。因此，具有所併有之劑量系統的所述裝置通常是拋棄式的，其包含用於傳送條狀物且打開發泡袋之技術。

【00106】 多劑量裝置（c）不含有預先量測數量之含藥劑粉末。其由相對大的容器以及必須由患者操作之劑量量測元件（dose measuring principle）組成。所述容器帶有根據體積排量（volumetric displacement）個別地與粉末主體分離之多個劑量。存在多種劑量量測元件，包含可旋轉膜（例如 EP0069715）或盤狀物（例如 GB 2041763；EP 0424790；DE 4239402 以及 EP 0674533）、可旋轉圓柱體（例如 EP 0166294；GB 2165159 以及 WO 92/09322）以及可旋轉錐台（例如 WO 92/00771），全部均具有必須填滿來自容器之粉末的空腔。其他多劑量裝置具有量測活塞，其具有局部或圓周凹槽以將一定體積之粉末自容器移動至傳遞室或空氣導管中（例如 EP 0505321、WO 92/04068 以及 WO 92/04928）；或量測滑塊，諸如 Novolizer SD2FL（例如 Sofotec），亦稱為 Genuiar®，其在以下專利申請案中有描述：第 WO97/000703 號、第 WO03/000325 號以及第 WO03/061742 號。

【00107】 可再現劑量量測是多劑量吸入器之主要關注事項之一。

【00108】 粉末調配物必須展現良好且穩定的流動性質，因為劑量量測杯或空腔之填充主要受重力之影響。

【00109】 對於再裝載型單次劑量以及多單位劑量吸入器，劑量量測精確度以及再現性可由製造商確保。另一方面，多劑量吸入器可含有較高數目之劑量，然而一般可減少裝填劑量之處理次數。

【00110】 因為多劑量裝置中之吸入空氣流通常徑直穿過劑量量測空腔，且因為多劑量吸入器之大塊且剛性的劑量量測系統不能由此

吸入空氣流攪動，所以容易自空腔帶走粉末塊且在排出期間獲得極少去黏聚。

【00111】 因此，獨立崩解構件是必需的。然而，實際上，其不總是吸入器設計之一部分。由於多劑量裝置中高數目之劑量，故必須使空氣導管之內壁以及去黏聚構件上的粉末黏著力最小且/或必須可能地定期清潔此等部件，而不影響裝置中之剩餘劑量。一些多劑量吸入器具有拋棄式藥物容器，其可在已服用規定數目劑量後進行更換（例如 WO 97/000703）。對於具有拋棄式藥物容器之所述半永久性多劑量吸入器，對防止藥物積聚之要求甚至更嚴格。

【00112】 用於藉由吸入投與之藥劑希望具有受控粒徑。用於吸入支氣管系統中之最佳粒徑通常為 1-10 微米，較佳為 2-5 微米。當吸入到達小氣管時，尺寸大於 20 微米之粒子一般過大。為達成此等粒徑，可藉由習知方法（例如藉由微粉化）來減小所產生之活性成份之粒子尺寸。所需部分可藉由空氣分級或過篩來分離出。所述粒子較佳將為結晶形式。

【00113】 由於微粉化粉末之不良流動性以及極端黏聚趨勢而難以達成其高劑量再現性。為改良乾粉組合物之效率，粒子在吸入器中時應較大，但在排出至呼吸道中時應較小。因此，一般使用諸如乳糖或葡萄糖之賦形劑。在本發明中，賦形劑之粒徑通常將比吸入之藥劑大得多。當賦形劑為乳糖時，其通常將以經研磨之乳糖（較佳為結晶 α 乳糖單水合物）形式提供。

【00114】 除了經由乾粉吸入器施用，本發明之組合物亦可用噴霧器、定劑量吸入器以及氣溶膠投與，其經由氣體推進劑或藉助於所謂霧化器來操作，藉此可在高壓下噴射藥理活性物質之溶液以致產生可吸入粒子之薄霧。所述噴霧器例如描述於 WO 91/14468 以及 WO

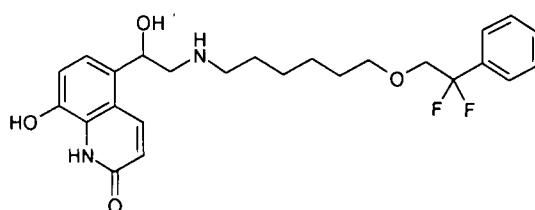
97/12687 號中。

【00115】 此等液體調配物一般含有合適之載劑，其可為用於 MDI 投與之推進劑或用於經由噴霧器投與之水。調配物可包括其他組份，諸如防腐劑（例如氯苄烷銨、山梨酸鉀、苯甲醇）；pH 值穩定劑（例如酸性劑、鹼性劑、緩衝劑系統）；等滲穩定劑（例如氯化鈉）；界面活性劑以及濕潤劑（例如聚山梨醇酯、脫水山梨糖醇酯）；及/或吸收增強劑（例如殼聚糖、玻糖醛酸、界面活性劑）。調配物亦可含有添加劑以改良其他活性化合物在與本發明之鹽混合時之溶解性。溶解性增強劑可包括諸如環糊精、脂質體或共溶劑（諸如乙醇、甘油以及丙二醇）之組份。

【00116】 其他適用於本發明之活性鹽之調配物的載劑可見於 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000 中。

【00117】 加壓氣溶膠組合物一般將填充至裝備有閥門（尤其為計量閥）之罐中。罐可視情況塗有塑膠材料，例如如 WO96/32150 中所述之氟碳聚合物。將罐與適合於頰內傳遞之致動器配合。

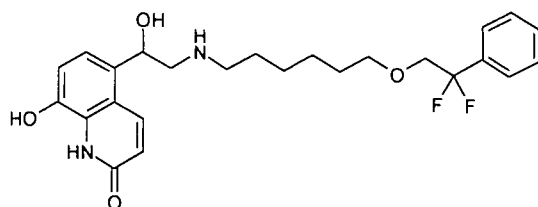
【00118】 本發明亦提供一種使人類患者之的肺功能以及尤其 FEV1 正常化之方法，所述方法包括向所述患者投與治療有效量之的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，所述化合物為 5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基}胺基}-1-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮，亦即式 (I) 之羥基喹啉酮衍生物，



I

且呈外消旋體、立體異構體或立體異構體混合物之形式。

【00119】 本發明亦提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，所述化合物為 5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基}胺基}-1-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮，亦即式 (I) 之羥基喹啉酮衍生物，



I

所述化合物呈外消旋體、立體異構體或立體異構體混合物之形式，其用於製造用於使人類患者之肺功能以及尤其 FEV1 正常化的藥劑。

【00120】 實例 1

【00121】 臨床 II 期研究：隨機化雙盲、雙模擬、安慰劑以及活性比較組控制之交叉試驗評估哮喘患者所吸入之單次劑量之 5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基}胺基}-1-(R)-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮半萘二磺酸鹽的活性、安全性、耐受性以及藥物動力學。

【00122】 方法：將在篩選前診斷患有如 2006 GINA 準則所定義之輕度至中度持續性哮喘至少 6 個月且 FEV1 為預計正常值（根據 Quanjer 等人 1993）之 61-85% 的人隨機化進行包括以下之處理順序：投與單次劑量之 5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基}胺基}-1-(R)-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮半萘二磺酸鹽（在 Cyclohaler® 裝置中計量標稱劑量為 25 微克），投與兩次（時間點 0 以及 12 小時）沙美特羅（在 Cyclohaler® 裝置中計量標稱劑量為 50 微克）以及藉助於乾粉吸入器投與所有人安慰劑。肺功能量測包含（藉由肺活量測量法）FEV1、PEF、FVC、

FEF25-75、以及（藉由身體體積描記術）sGaw 以及 Raw。

【00123】 結果：25 位男性（18 至 70 歲）參與研究。5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-(R)-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮（25 微克）與安慰劑以及沙美特羅相比顯著增加平均峰值以及谷值 FEV1。驚人的是，與即使以兩次劑量投與之沙美特羅相比，平均谷值 FEV1 之增加統計顯著。所獲得之未校正描述性數據展示於下表中。

峰值 FEV1

處理	基線（給藥前）FEV1（公升）	峰 值 FEV1（公升）	相對於基線之增加（毫升）	相對於安慰劑之增加（毫升）
5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-(R)-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮（25 微克）	2.976	3.819	843	618
沙美特羅（50 微克）	2.854	3.521	667	442
安慰劑	2.928	3.153	225	-----

谷值 FEV1

處理	基線（給藥前）FEV1（公升）	谷 值 FEV1（公升）	相對於基線之增加（毫升）	相對於安慰劑之增加（毫升）
5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-(R)-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮（25 微克）	2.976	3.642	666	718
沙美特羅（50 微克）	2.854	3.209	355	285
安慰劑	2.928	2.924	- 004	-----

【00124】 如圖 1 中所示，在整個 24 小時時期內，觀察到此如上述 FEV1 值所示之肺功能顯著正常化，且產生臨床相關效果。用 PEF、FVC、FEF25-75、sGaw 以及 Raw 可看到類似趨勢。

【00125】 結論：單次劑量之 5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]

胺基}-1-(R)-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮 (25 微克) 引起驚人地大且持久的支氣管擴張並且快速起效，此使得肺功能顯著正常化。此由所獲得之高 FEV1 值來證明，所述值顯著高於沙美特羅所產生之值。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物於製造用於藉由吸入使人類患者之肺功能正常化之藥劑的用途，所述化合物為 5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基}胺基}-1-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮且呈外消旋體、立體異構體或立體異構體混合物之形式，所述人類患者係罹患哮喘、慢性阻塞性肺病、肌肉營養不良或胃-食道逆流；

其中，在投予前述化合物之前，所述人類患者之 1 秒用力呼氣量係小於所述人類患者之正常 1 秒用力呼氣量之 90%，且所述正常 1 秒用力呼氣量係由以下方程式計算而得：

$$\text{- 男性：} 4.3 H - 0.029 A - 2.49$$

$$\text{- 女性：} 3.95 H - 0.025 A - 2.6$$

其中 H = 身高（公尺）且 A = 年齡（歲）。

2. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物於製造用於藉由吸入之維持療法之藥劑的用途，所述化合物為 5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基}胺基}-1-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮且呈外消旋體、立體異構體或立體異構體混合物之形式，所述維持療法係用於治療：

（a）在接受每日兩次 50 微克沙美特羅治療後，1 秒用力呼氣量仍低於正常值之慢性呼吸患者，所述正常值係由以下方程式計算而得：

$$\text{- 男性：} 4.3 H - 0.029 A - 2.49$$

$$\text{- 女性：} 3.95 H - 0.025 A - 2.6$$

其中 H = 身高（公尺）且 A = 年齡（歲）；或

（b）在單次吸入 400 微克沙丁胺醇後，1 秒用力呼氣量仍未增加 200 毫升或更多之慢性呼吸患者。

3. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物於製造用於藉由供人類患者吸入作為呼吸緊急情況之急救藥物的用途，所述化合物為 5-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮且呈外消旋體、立體異構體或立體異構體混合物之形式，且所述呼吸緊急情況係為嚴重哮喘發作、運動誘發性支氣管收縮或過敏性反應；

其中，在投予前述化合物之前，所述人類患者之 1 秒用力呼氣量係小於所述人類患者之正常 1 秒用力呼氣量之 90%，且所述正常 1 秒用力呼氣量係由以下方程式計算而得：

- 男性： $4.3 H - 0.029 A - 2.49$

- 女性： $3.95 H - 0.025 A - 2.6$

其中 H = 身高（公尺）且 A = 年齡（歲）。

圖式

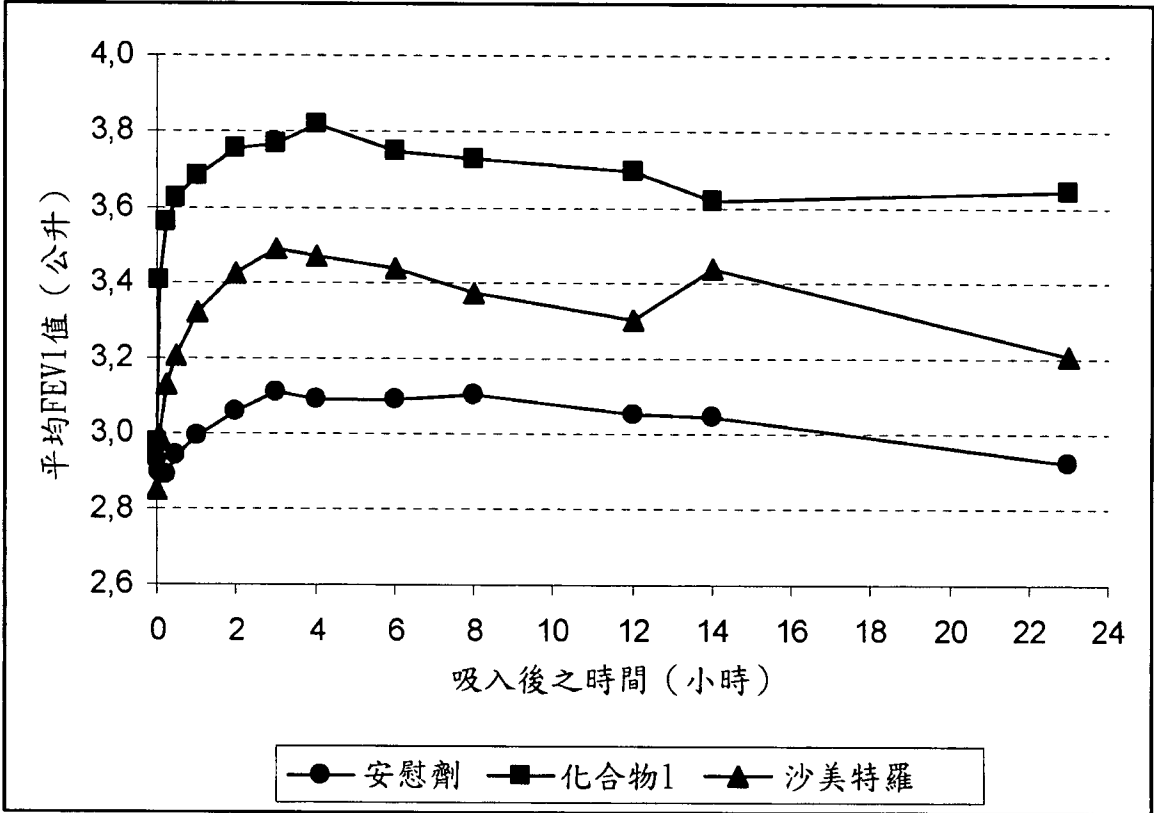


圖 1